

На правах рукописи

ЗИЯТДИНОВА АННА БУЛАТОВНА

**КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ Gd(III) И Mn(II) С НЕКОТОРЫМИ
ДИФИЛЬНЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ (ТИА)КАЛИКС[n]АРЕНОВ
В ВОДЕ И РАСТВОРАХ НЕИОННЫХ ПАВ**

02.00.01 – неорганическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань – 2008

Работа выполнена в ГОУ ВПО
«Казанский государственный университет им. В.И. Ульянова-Ленина»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Амиров Рустэм Рафаэлевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Половняк Валентин Константинович
доктор химических наук, профессор
Евтюгин Геннадий Артурович

Ведущая организация: Институт органической и физической химии
им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН

Защита диссертации состоится «___» января 2009 г.

в 14.30 часов на заседании диссертационного совета Д 212.081.03 при Казанском государственном университете им. В.И.Ульянова-Ленина по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18 (Бутлеровская аудитория).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Казанского государственного университета им. В.И.Ульянова-Ленина.

Автореферат разослан «___» декабря 2008 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доцент

Казымова М.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Парамагнитные комплексы Gd(III) широко применяются для усиления контрастности изображений в медицинской диагностике методом магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако низкие значения релаксационной эффективности (R_i) коммерческих контрастных агентов (КА) вынуждают вводить в организм высокие дозы КА. В связи с этим актуальна разработка новых парамагнитных металлокомплексов, которые наряду с необходимой устойчивостью обладали бы также высокой релаксационной эффективностью. Дифильные производные каликсаренов, содержащие в своем составе координирующие заместители, имеют большой потенциал в качестве лигандов в таких металлокомплексах. Дополнительный интерес представляет исследование возможности замены в КА токсичных ионов Gd(III), на ионы Mn(II), которые входят в биохимические циклы живых организмов.

Цель настоящей работы - установление закономерностей образования комплексов ионов гадолиния(III) и марганца(II) с рядом дифильных производных (тия)каликсаренов в воде и растворах неионных ПАВ на основе определения состава и устойчивости металлокомплексов, выявление условий достижения ими высоких значений релаксационной эффективности в растворах.

Научная новизна работы состоит в том, что **впервые**:

- методом ЯМ-релаксации проведен систематический анализ возможностей образования (тия)каликсареновых комплексов с ионами марганца(II) и гадолиния(III) в водных средах;
- определены требования к каликсареновому лиганду для создания металлокомплексов с высокими значениями $KPЭ$, найдены условия их существования и оценена прочность в водных растворах;
- изучено влияние добавок неионных поверхностно-активных веществ (НПАВ) на устойчивость и релаксационную эффективность соединений каликсаренов $RC[n]S$ с ионами Gd(III), Mn(II);
- оценены влияние длины и числа алкильных заместителей в сульфонатных каликс[n]аренах на устойчивость и магнитно-релаксационные характеристики их металлокомплексов;
- проанализированы возможности образования ионами Gd(III) и Mn(II) высокорелаксивных комплексов с рядом изомеров дифильных производных каликсаренов $ТС[4]R$, отличающихся конфигурационным расположением донорных групп в молекуле;
- получены металлокомплексы, обладающие чрезвычайно высокими значениями $KPЭ$ ($KPЭ_1$ до $100000\text{ M}^{-1}\text{c}^{-1}$ и выше) по сравнению с известными КА ($KPЭ_1$ не более $5000\text{ M}^{-1}\text{c}^{-1}$);
- исследована возможность существования парамагнитных металлокомплексов каликсаренов в растворах солей биометаллов (Na, K, Ca), и способность взаимодействовать с дополнительными молекулами-«гостями» с образованием тройных аддуктов.

На момент начала данной работы высокорелаксивных металлокомплексов с алкильными производными (тия)каликсаренов в литературе не было обнаружено.

Практическая ценность.

Результаты настоящей работы важны для развития координационной, супрамолекулярной, аналитической, физической химии, поскольку демонстрируют возможности обнаружения и количественного описания процессов агрегации, ассоциации и комплексообразования в многокомпонентных системах с участием ионов металлов, мицеллообразующих поверхностно-активных веществ, каликсаренов и разнообразных лигандов с применением метода ядерной магнитной релаксации.

Наиболее вероятной сферой потенциального приложения результатов, полученных в ходе выполнения проекта, является медицинская диагностика по данным МРТ. По результатам работы подана заявка на патент на состав и способ получения высокорелаксивных комплексов гадолиния(III) в водных растворах.

Кроме того, полученные сведения о связывании ионов металлов в многокомпонентных системах с участием дифильных веществ важны для совершенствования методов анализа, разделения и концентрирования ионов металлов и поверхностно-активных веществ в различных аналитических методиках, а также очистки вод от загрязнений ионами тяжелых и радиоактивных элементов.

На защиту выносятся.

1. Результаты магнитно-релаксационного исследования состояния ионов Gd^{3+} и Mn^{2+} в водных растворах сульфонатных каликс[4,6,8]аренов, содержащих додецильные заместители по нижнему ободу (DC[n]S). Анализ влияния длины алкильных заместителей каликсарена, заряда и природы парамагнитного зонда на времена протонной релаксации в растворах, в том числе, в присутствии НПАВ.
2. Данные о прочности ассоциатов DC[n]S с парамагнитным зондом в воде и растворах НПАВ по методу конкурентных реакций с использованием нитрилотриуксусной и иминодиуксусной кислот.
3. Результаты исследования тройных систем с участием додецильных производных каликс[4,6,8]аренов, ионов Gd^{3+} и аммонийных субстратов в водных и мицеллярных растворах.
4. Характеристики кислотно-основных свойств изомеров (*конус*, *частичный конус*, *1,3-альтернат*) карбоксилатных производных *n*-трет-бутил(тия)каликс[4]аренов в мицеллярной среде НПАВ Brij35 по данным рН-метрического титрования.
5. Количественная оценка прочности связывания ионов Gd^{3+} , Mn^{2+} с карбоксилатными производными *n*-трет-бутил(тия)каликс[4]арена (TC[4]R) в комплексы с высокими значениями *KPЭ*.
6. Сведения о влиянии различных неорганических солей и аммонийных субстратов на релаксационные параметры металлокомплексов.
7. Анализ роли размера и строения функционального заместителя в ряду TC[4]Ac-TC[4]Gly-TC[4]IDA в изменении *KPЭ* и прочности комплексов с Gd(III) и Mn(II) в водных мицеллярных растворах.

Личный вклад автора заключается в экспериментальном исследовании методами ЯМР-релаксации, электронной спектроскопии, рН-метрического титрования многокомпонентных систем, включающих (тия)каликс[n]арены, поверхностно-активные вещества различной природы, ионы металлов; в математической обработке экспериментальных данных, обсуждении и обобщении полученных результатов; в написании статей, заявки на патент и тезисов докладов, а также представлении докладов по теме диссертации на конференциях различного уровня.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены на Итоговых научно-образовательных конференциях Казанского государственного университета (Казань, 2005, 2007); IV международном симпозиуме "Молекулярный дизайн и синтез супрамолекулярных структур" (Казань, 2006); на VI-VIII Научных конференциях молодых ученых НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2006-2008); на X Международной конференции "Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах" (Суздаль, 2006); Всероссийском симпозиуме "Эффекты среды и процессы комплексообразования в растворах" (Красноярск, 2006); Международных Симпозиумах «ЯМР в конденсированных средах» (Санкт-Петербург, 2006 и 2007); XXIII Международной Чугаевской конференции по координационной химии (Одесса, 2007); XI Международном Семинаре по соединениям включения (ISIC-11) (Киев, 2007); XIV и XV Международных научных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2007 и 2008); Международном конгрессе по магнитному резонансу «Евромар» (Санкт-Петербург, 2008); Зимних молодежных школах-конференциях «Магнитный резонанс и его приложения» (Санкт-Петербург, 2007 и 2008).

Публикации по работе. По теме диссертации опубликовано 19 научных работ: 1 статья в рецензируемом журнале, 2 статьи в сборниках, 1 заявка на изобретение, 15 тезисов докладов конференций разного уровня.

Объем и структура работы. Работа состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), трех глав экспериментальной части, заключения, выводов, библиографического списка и Приложения. Работа изложена на 132 страницах, содержит 79 рисунков и 36 таблиц. Список литературы насчитывает 134 ссылки. Приложение на 29 стр. включает 76 рисунков и 7 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **Главе 1** рассмотрены основные закономерности взаимодействия сульфонатных и карбоксилатных производных (тиа)каликс[*n*]аренов с ионами металлов и органическими субстратами: показано влияние размера цикла и наличия заместителей на комплексообразующие и кислотно-основные характеристики каликсареновых лигандов, отражены имеющиеся в литературе количественные данные о прочности связывания каликсаренов с ионами металлов и органическими молекулами, приведены константы диссоциации каликсареновых лигандов (**раздел 1.1**). В **разделе 1.2** описаны особенности парамагнитного зондирования систем, содержащих дифильные соединения. Рассмотрены возможности метода ЯМ-релаксации при исследовании процессов комплексообразования и агрегации, в том числе с участием макроциклических лигандов. В **разделе 1.3** рассмотрены металлокомплексы, используемые в МРТ в качестве КА, описаны основные недостатки и способы их устранения, проанализированы тенденции в разработке новых КА, показаны возможности каликсаренов как потенциальных лигандов для МРТ-агентов.

Для достижения обозначенной **цели** были поставлены следующие задачи (**Глава 2**):

- методом ЯМ-релаксации определить условия существования (область рН, концентрации реагентов), устойчивость и релаксационные характеристики комплексов Gd(III), Mn(II) с рядом алкильных производных сульфonatoкаликс[*n*]аренов (RC[*n*]S), а также с различными изомерами карбоксилатных производных тиакаликс[4]аренов (TC[4]R);

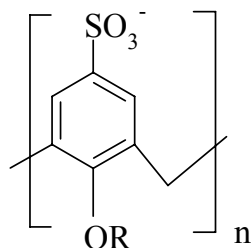
- изучить влияние добавок мицеллообразующих неионных поверхностно-активных веществ на взаимодействие каликсаренов с парамагнитными зондами в растворах;
- выявить роль алкильных заместителей в процессах самоагрегации ассоциатов каликсарен – парамагнитный зонд в водных растворах;
- определить возможность формирования тройных комплексов с участием дополнительных молекул-гостей (четвертичных солей аммония и аминокислот, моделирующих фрагменты поверхности белков) и оценить их влияние на релаксивность растворов;
- охарактеризовать кислотно-основные свойства различных изомеров (*конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*) карбоксильных производных тиакаликс[4]аренов в мицеллярных средах;
- определить возможности достижения высоких значений релаксационной эффективности в системах парамагнитный зонд – дифильный каликсарен в водных растворах;
- исследовать влияние различных солей (включая соли *s*-металлов) на состояние комплексов Gd(III) и Mn(II) в водных растворах;
- оценить перспективность изомеров дифильных производных каликсаренов в качестве лигандов для создания комплексов с ионами Gd(III), Mn(II), обладающих высокими значениями коэффициентов релаксационной эффективности (*KPЭ*).

В качестве основного инструмента исследования выбран метод ядерной магнитной релаксации (ЯМР-релаксации) с использованием ионов Gd(III) и Mn(II) в качестве парамагнитных зондов. Измерения времен релаксации проводили на импульсном когерентном ЯМР-спектрометре с рабочей частотой 15.01 МГц и приборе Minispec MQ 20 с рабочей частотой 19.75 МГц. Все измерения вели при T 298K.

В работе были также использованы методы pH-метрического титрования и электронной спектроскопии. Обработку экспериментальных данных проводили с помощью математического моделирования на ЭВМ по программе “CPESSP”.

В экспериментальной части последовательно рассмотрены системы каликсарен-парамагнитный зонд с использованием ионов Gd(III) и Mn(II). В качестве дифильных лигандов юбди выбраны алкилированные производные каликсаренов с ионизирующимися группами.

Глава 3 посвящена магнитно-релаксационному исследованию состояния и комплексообразующих свойств сульфонатных каликс[n]аренов, содержащих алкоксильные заместители на нижнем ободе. Рассмотрены особенности поведения алкилированных производных каликс[n]аренов в сравнении с их неалкилированными аналогами. Формулы сульфонатокаликсаренов приведены ниже.



RC[n]S, n = 4, 6, 8
R- H (C[n]S),
 C₄H₉ (BC[n]S),
 C₁₂H₂₅ (DC[n]S)

Система Gd(III)-DC[n]S. Для водных растворах Gd(III) в широкой области pH (pH 2-9) в присутствии додецильных производных каликс[*n*]аренов DC[n]S обнаружены высокие значения релаксивности (рост на 150-240% по сравнению с КРЭ акваионов $[Gd(H_2O)_8]^{3+}$). Известная из литературных данных способность алкилированных сульфатокаликсаренов к самоагрегированию в воде в отсутствие каких-либо добавок позволила считать причиной укорочения времен протонной релаксации в системе Gd(III)-DC[n]S затруднение вращения аквакомплексов Gd(III) вследствие их перемещения из воды на заряженную поверхность агрегатов додецильных производных каликсаренов.

Эксперименты с участием додецилсульфата натрия (SDS) – анионного ПАВ, имеющего такую же длину алкильного радикала, что и DC[n]S, показали, что в аналогичных условиях даже 20 мМ анионного ПАВ (R_2 18000 М⁻¹с⁻¹) не дают эффекта увеличения релаксивности, наблюдаемого в 0.25 мМ водных растворах додецильных производных сульфатокаликсаренов (рис. 1). Подобная разница обеспечена, скорее всего, как жесткостью высокоорганизованных молекул макроциклов, так и большими размерами и массой их агрегатов по сравнению с мицеллами SDS.

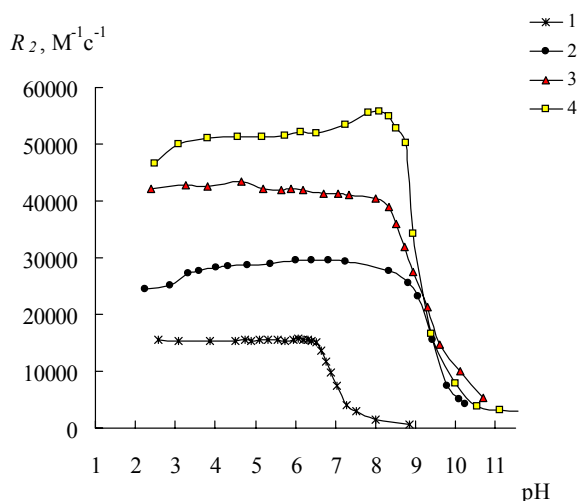


Рис. 1. Зависимость спин-спиновой релаксивности от кислотности среды систем Gd(III) в воде (1) и в присутствии DC[n]S, где $n = 4$ (2), 6 (3), 8 (4). $C_{Gd(III)}$ 0.1 мМ, $C_{DC[n]S}$ 0.25 мМ.

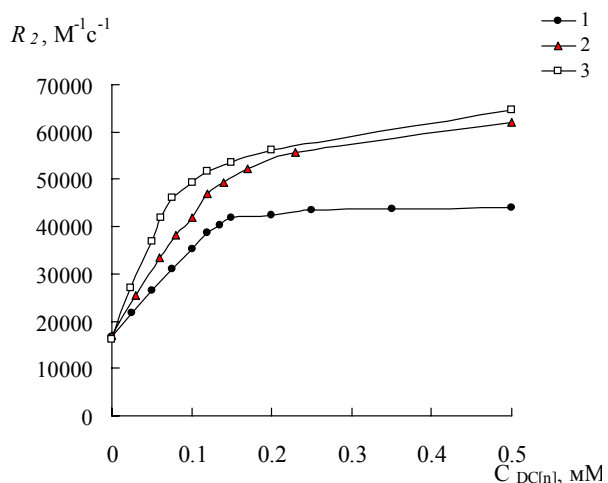


Рис. 2. Зависимость релаксивности R_2 водного раствора Gd(III) в присутствии TX-100 (pH 4-5) от концентрации каликсаренов DC[n]S, где $n = 4$ (1), 6 (2), 8 (3). $C_{Gd(III)}$ 0.1 мМ, C_{TX100} 10 мМ.

Как видно из рис. 1, присутствие DC[n]S вызывает сдвиг pH начала гидролиза ионов Gd(III) в щелочную область по сравнению со свободным акваионом (от pH 6.5 к pH 8.5), что указывает на сильное связывание ионов зонда с макроциклом.

Влияние НПАВ. Даже небольшие (до 0.5 мМ) добавки НПАВ Brij35 или Triton X-100 в систему Gd(III)-DC[n]S вызывают рост релаксивности, значения которой сохраняются даже в больших избытках ПАВ (до 50 мМ). Причиной наблюдаемых явлений также можно считать изменение микроокружения парамагнитного зонда вследствие связывания Gd(III) с поверхностью смешанных агрегатов ПАВ-каликсарен. Отметим, что в присутствии НПАВ в системе Gd(III)-DC[n]S спад релаксивности, обусловленный гидролизом ионов парамагнитного зонда, смещался в более кислую область по сравнению с водной средой. Из рис. 2 видно, что добавки DC[n]S к раствору Gd(III), содержащему TX100, до достижения

DC[n]S к раствору Gd(III), содержащему TX100, до достижения эквимольного соотношения Gd(III):DC[n]S приводят к резкому росту релаксационной эффективности. Наблюдаемое снижение концентрационного порога роста релаксивности с увеличением числа додецильных заместителей в ряду DC[4]S-DC[6]S-DC[8]S можно связать с ростом эффективности агрегирования каликсаренов в указанном ряду. В отсутствие ПАВ в области малых концентраций DC[n]S наблюдалось выпадения осадков, что сопровождалось снижением значений релаксивности ниже $KPЭ$ акваиона ($KPЭ_2 = 15400 \text{ M}^{-1}\text{c}^{-1}$).

Для оценки прочности связывания гадолиния с DC[n]S был использован метод конкурентных реакций с участием нитрилотриуксусной (H_3NTA) и иминодиуксусной кислот (H_2IDA). Введение комплексона в систему Gd(III) – DC[n]S приводило к падению релаксационной эффективности вследствие образования соответствующих комплексонатов Gd(III), имеющих невысокие значения $KPЭ$. Ход зависимостей релаксационной эффективности от pH среды в системах Gd(III)-DC[n]S-комплексон с участием DC[4]S, DC[6]S, DC[8]S оказался идентичным. Количественная обработка данных показала, что кажущиеся константы образования (K^{app}) комплексов GdL , GdL_2 ($\text{L} = \text{IDA}^{2-}$, NTA^{3-}) в присутствии DC[n]S уменьшаются на 3-4 порядка по сравнению с величинами для воды (табл. 1). Для всех изученных сульфonatoкаликсаренов влияние примерно одинаково, что свидетельствует об одинаковой силе связывания ионов зонда с DC[n]S.

Таблица 1. Значения кажущихся констант равновесий ($\lg K^{app}$) в присутствии DC[n]S.

Равновесие	$\lg K^{app}$		
	DC[4]S	DC[6]S	DC[8]S
$\text{Gd}^{3+} + \text{H}_3\text{NTA} \rightleftharpoons [\text{GdNTA}]^0 + 3\text{H}^+$	-6.5±0.1	-6.4±0.1	-6.2±0.1
$\text{Gd}^{3+} + 2\text{H}_3\text{NTA} \rightleftharpoons [\text{Gd}(\text{NTA})_2]^{3-} + 6\text{H}^+$	-13.3±0.1	-13.1±0.1	-13.0±0.1

Для оценки относительной прочности связывания гадолиния с каликс[4,6,8]аренами по данным изучения зависимостей релаксивности от pH-среды в системах Gd(III)–DC[n]S–комплексон были рассчитаны условные константы устойчивости из предположения образования высокорелаксивных ассоциатов по уравнению (1):



Из табл. 2 видно, что константы связывания Gd(III) со всеми изученными DC[n]S имеют один порядок. Математическое моделирование показало, что для описания смешанных систем достаточно использовать представленные наборы комплексов, то есть тройные частицы отсутствуют.

Таблица 2. Условные константы устойчивости ассоциатов Gd(III) с DC[n]S ($\lg \beta^*$), рассчитанные по реакции (1).

DC[n]S	DC[4]S	DC[6]S	DC[8]S
$\lg \beta^*$	7.1±0.1	7.3±0.1	7.0±0.1

В качестве примера на рис. 3 приведены зависимости распределения долей накопления комплексных форм от pH в системах Gd(III)-DC[4]S-комплексон.

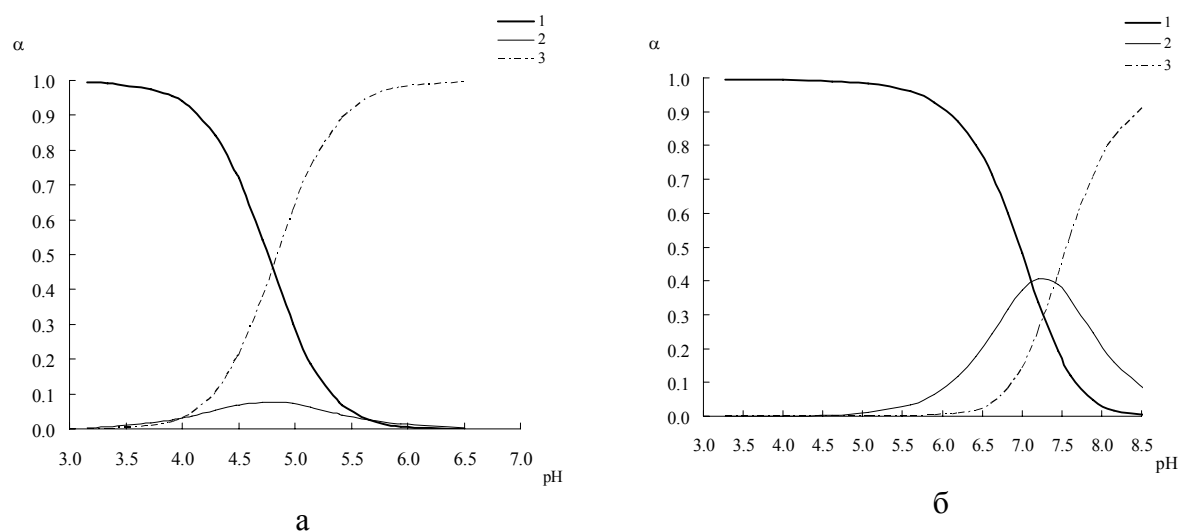


Рис. 3. Доли распределения комплексных форм в зависимости от pH среды в системе Gd(III)-DC[4]S-L: L = H₃NTA (а), H₂IDA (б). GdDC[4]S⁻ (1); GdL (2); GdL₂ (3).

Взаимодействие с субстратами. Связывание аммонийных субстратов незамещенными сульфonatoкаликсаренами хорошо известно в литературе. Для проверки возможности взаимодействия аммонийных "гостей" с ассоциатами Gd(III)-алкилированный метациклофан были исследованы системы Gd(III) - DC[n]S - "гость". Добавки неорганических солей, а также диаммонийных субстратов вытесняли ионы парамагнитного зонда из состава их ассоциатов с DC[n]S в воду. Интересно отметить, что в случае моноаммонийных органических субстратов (глицин, карнитин, гидрохлориды трис-(оксиметил)-аминометана (ТРИС) и триэтаноламмония, хлорид холина) высокие значения релаксационной эффективности сохраняются даже при их высоких (100 мМ) концентрациях. Это позволило предположить образование в таких растворах тройных соединений. Детальное изучение роли степени метилирования катиона аммония показало, что увеличение числа метильных групп приводит к росту релаксационной эффективности в тройных ассоциатах $\langle \text{Gd-DC}[n]\text{S-NH}_n(\text{CH}_3)_{4-n}^+ \rangle$. Аналогичный эффект наблюдался ранее для тетрапентильных производных сульфonatoкаликс[4]резорцинарена [Amirov R.R. // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. - 2004. - V. 49, N 3-4. - P. 203-209].

Система Gd(III)-BC[n]S. Для оценки роли длины цепи алкильного заместителя в молекулах сульфонатных каликсаренов, были проведены эксперименты с гексабутильным производным гексасульфонатного каликс[6]арена BC[6]S. Из анализа роли алкильного заместителя в ряду сульфonatoкаликсаренов C[6]S - BC[6]S - DC[6]S было обнаружено, что наличие бутильного радикала приводит к существенному увеличению релаксационных характеристик растворов ассоциатов Gd(III)-BC[n]S по сравнению с неалкилированными аналогами C[n]S. Последние образуют с ионами Gd³⁺ ассоциаты, релаксивность растворов которых практически соответствует КРЭ акваионов Gd(III). Увеличение длины алкильного радикала в RC[n]S приводит к росту как величин релаксивности и расширению области pH существования ассоциатов. Такая же тенденция сохраняется в растворах НПАВ.

Система Mn(II)-DC[n]S. Для оценки влияния величины заряда парамагнитного зонда на прочность и магнитно-релаксационные характеристики ассоциатов были исследованы системы Mn(II)-DC[n]S. Из рис. 4 видно, что добавление даже небольших количеств DC[n]S к водному раствору Mn(II) приводит к резкому росту

релаксивности R_1 , значения которой достигают $\sim 50\,000\text{ М}^{-1}\text{с}^{-1}$. При $n=4,6$ релаксивность выходит на предельное значение после достижения соотношения $\text{Mn(II)}:\text{DC}[n]\text{S} = 1:1$. В случае $\text{DC}[8]\text{S}$ кривая идет круче и перегиб при концентрации 0.1 мМ каликсарена при содержании марганца 0.2 мМ (рис. 4, кривая 3) свидетельствует об образовании ассоциатов состава $\text{Mn(II)}:\text{DC}[8]\text{S} = 2:1$. При этом максимальный рост релаксивности наблюдается в растворах $\text{DC}[8]\text{S}$ с предельными величинами R_i , превышающими $KPЭ$ акваиона более чем на 450% (для R_1).

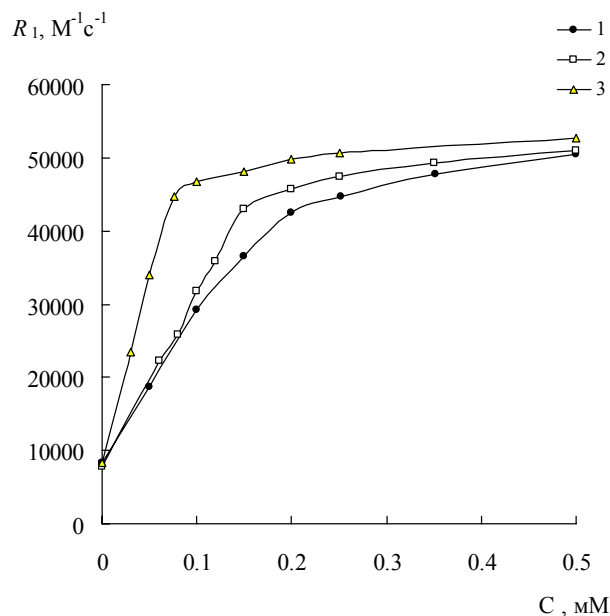


Рис. 4. Зависимость спин-решеточной релаксивности водного раствора Mn(II) от концентрации каликсаренов $\text{DC}[n]\text{S}$, где $n = 4$ (1), 6 (2), 8 (3). $C_{\text{Mn(II)}}$ 0.2 мМ , pH $4\text{--}5$.

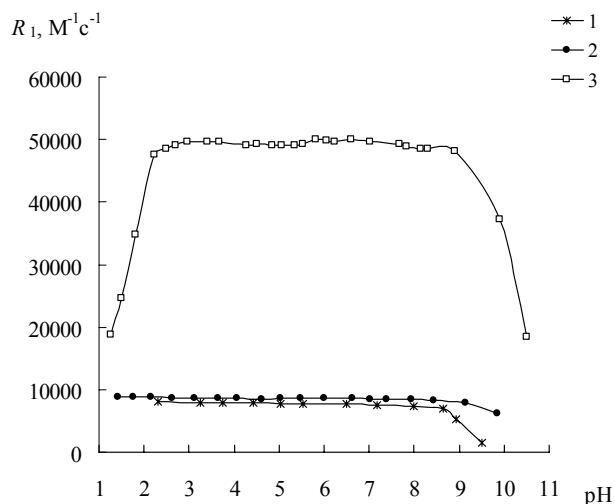


Рис. 5. Зависимость релаксивности R_1 от кислотности среды водного раствора MnCl_2 (1) и в присутствии $\text{RC}[4]\text{S}$: $\text{C}[4]\text{S}$ (2), $\text{DC}[4]\text{S}$ (3). $C_{\text{Mn(II)}}$ 0.2 мМ , $C_{\text{RC}[4]\text{S}}$ 0.5 мМ .

Высокие значения релаксационной эффективности в системе $\text{Mn(II)}\text{--}\text{DC}[n]\text{S}$ сохраняются в широком диапазоне pH ($2.4\text{--}9$). Как и в случае Gd(III) , подобных высоких значений R_i не наблюдалось в присутствии неалкилированных аналогов сульфатокаликсаренов $\text{C}[n]\text{S}$ (рис. 5). Таким образом, в водных растворах ионы Mn(II) также способны формировать высокорелаксивные ассоциаты с додецильными производными сульфатокаликс[4,6,8]аренов ($\text{DC}[n]\text{S}$), образованные в водных растворах за счет гидрофобных взаимодействий алкильных заместителей $\text{DC}[n]\text{S}$ и электростатического притяжения ионов Mn^{2+} к сульфогруппам.

В отличие от Gd(III) , введение НПАВ в систему $\text{Mn(II)}\text{--}\text{DC}[n]\text{S}$ несколько понижало значения релаксационной эффективности по сравнению с водными растворами. С помощью конкурентной реакции с нитрилотриуксусной кислотой было показано, что прочность ассоциатов Mn(II) с $\text{DC}[n]\text{S}$ ослабевает в присутствии ПАВ (таблицы 3 и 4).

Таблица 3. Значения $KPЭ_i$ и условных констант устойчивости ($\lg\beta^*$) ассоциатов Mn(II) с DC[n]S в воде.

Комплексная форма	$\lg\beta^*$	$KPЭ_1, M^{-1}c^{-1}$	$KPЭ_2, M^{-1}c^{-1}$
$Mn(DC[4]S)^{2-}$	4.3 ± 0.1	51270	82000
$Mn(DC[6]S)^{4-}$	4.5 ± 0.1	50960	82000
$Mn(DC[8]S)^{6-}$	5.9 ± 0.1	58280	110860
$Mn_2(DC[8]S)^{4-}$	10.2 ± 0.1	50720	94900

Таблица 4. Значения $KPЭ$ и условных констант устойчивости ($\lg\beta^*$) ассоциатов Mn(II) с DC[n]S в водных растворах TX100.

Среда	$\lg\beta^*$	$KPЭ_1, M^{-1}c^{-1}$	$KPЭ_2, M^{-1}c^{-1}$
$Mn(DC[4]S)^{2-}$	3.9 ± 0.1	50100	83000
$Mn(DC[6]S)^{4-}$	3.7 ± 0.1	50170	81260
$Mn(DC[8]S)^{6-}$	4.7 ± 0.1	53300	109000
$Mn_2(DC[8]S)^{4-}$	8.2 ± 0.1	46000	89000

На рис. 6 приведены доли распределения комплексных форм в системе Mn(II)-DC[4]S- H_3NTA в воде и в присутствии НПAB.

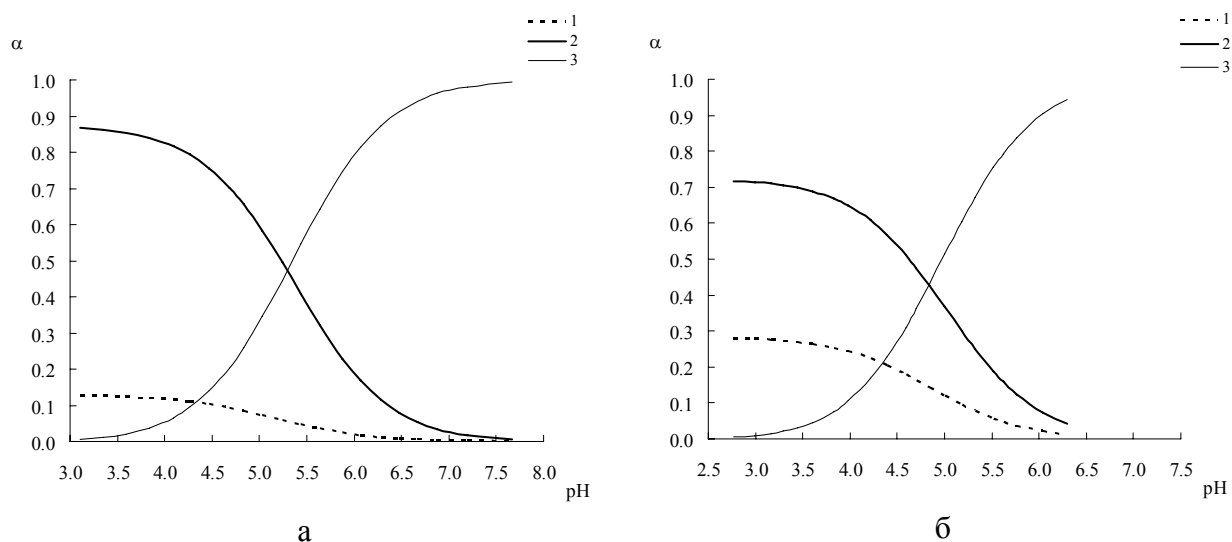
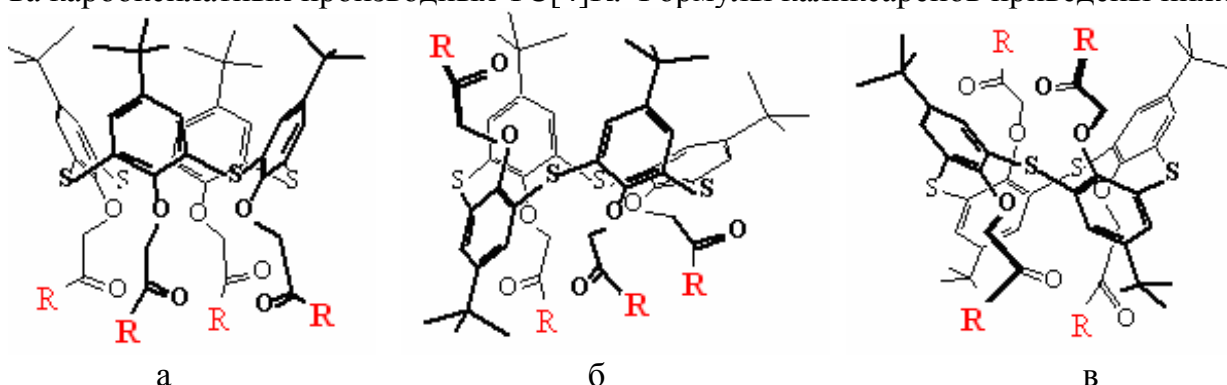


Рис. 6. Доли распределения комплексных форм в зависимости от pH среды в системе Mn(II) - DC[4]S - H_3NTA в воде (а) и растворе TX100 (б). $[Mn(H_2O)_6]^{2+}$ (1), $MnDC[4]S^{2-}$ (2), $[Mn(NTA)]^-$ (3).

Таким образом, при наличии алкильных заместителей и ионизирующихся групп с донорными атомами, каликсареновая платформа обеспечивает образование металлокомплексов, проявляющих высокую релаксационную эффективность, и способных к связыванию жизненно важных аммонийных субстратов. Однако сила взаимодействия сульфатокаликсаренов с ионами Gd(III) и Mn(II) оказалась недостаточно высокой. Поэтому на следующем этапе работы в качестве лигандов были выбраны алкилированные тиакаликс[4]арены с заместителями, содержащими карбоксильные группы. Для оценки влияния пространственного расположения функциональных групп на кислотно-основные и комплексообразующие свойства каликсареновых лигандов были исследованы три изомера TC[4]R: конус, частичный конус и 1,3-альтернат.

В Главе 4 рассмотрены кислотно-основные и комплексообразующие свойства карбоксилатных производных TC[4]R. Формулы каликсаренов приведены ниже.



Изомеры TC[4]R: а – конус, б - частичный конус, в - 1,3-альтернат
R- H (TC[4]Ac), NHCOOH (TC[4]Gly), N(COOH)₂ (TC[4]IDA)

Кислотно-основные свойства. Все образцы изучаемых карбоксилатных производных каликсаренов растворялись в воде только при подщелачивании с образованием опалесцирующих растворов. Для перевода тиакаликсаренов TC[4]R в водорастворимое состояние в нейтральной и кислой средах использовали мицеллообразующие НПАВ Brij35. Было обнаружено, что электронные спектры изомеров TC[4]R в УФ-области индивидуальны, что позволяет их идентифицировать и оценить чистоту образца каждого из синтезированных соединений относительно наличия в нем примесей других изомеров. Однако сравнительно малые изменения УФ-спектров при варьировании кислотности среды (особенно в случае изомера 1,3-альтернат) не позволяют корректно определить константы диссоциации индивидуальных изомеров TC[4]R. Поэтому расчет кажущихся констант диссоциации каликсареновых кислот в водных растворах Brij35 проводили по данным рН-метрического титрования. Результаты математической обработки представлены в таблицах 5-7.

Таблица 5. Величины ступенчатых кажущихся констант диссоциации $pK_a^{app} \pm \delta$ TC[4]Ac в 10 мМ растворах Brij35.

Равновесие	конус	частичный конус	1,3-альтернат
$H_4L \rightleftharpoons H_3L^- + H^+$	4.74±0.01	4.03±0.02	5.80±0.02
$H_3L^- \rightleftharpoons H_2L^{2-} + H^+$	5.76±0.02	5.50±0.02	6.10±0.10
$H_2L^{2-} \rightleftharpoons HL^{3-} + H^+$	6.40±0.04	6.77±0.04	6.88±0.06
$HL^{3-} \rightleftharpoons L^{4-} + H^+$	6.55±0.04	7.08±0.05	7.70±0.10

Таблица 6. Величины ступенчатых кажущихся констант диссоциации $pK_a^{app} \pm \delta$ TC[4]Gly в 10 мМ растворах Brij35.

Равновесие	конус	частичный конус	1,3-альтернат
$H_4L \rightleftharpoons H_3L^- + H^+$	4.15±0.01	4.23±0.02	5.02±0.04
$H_3L^- \rightleftharpoons H_2L^{2-} + H^+$	5.11±0.01	5.16±0.01	5.70±0.10
$H_2L^{2-} \rightleftharpoons HL^{3-} + H^+$	5.90±0.01	5.63±0.02	6.10±0.04
$HL^{3-} \rightleftharpoons L^{4-} + H^+$	6.59±0.02	6.11±0.03	6.58±0.04

Таблица 7. Величины ступенчатых кажущихся констант диссоциации $pK_a^{app} \pm \delta$ TC[4]IDA в 10 mM растворах Brij35.

Равновесие	конус	частичный конус
$H_8L \rightleftharpoons H_7L^- + H^+$	3.06 ± 0.01	2.09 ± 0.01
$H_7L^- \rightleftharpoons H_6L^{2-} + 2H^+$	4.18 ± 0.01	3.69 ± 0.01
$H_6L^{2-} \rightleftharpoons H_5L^{3-} + 3H^+$	4.68 ± 0.01	4.43 ± 0.01
$H_5L^{3-} \rightleftharpoons H_4L^{4-} + 4H^+$	5.77 ± 0.02	5.17 ± 0.02
$H_4L^{4-} \rightleftharpoons H_3L^{5-} + 5H^+$	6.02 ± 0.02	5.36 ± 0.02
$H_3L^{5-} \rightleftharpoons H_2L^{6-} + 6H^+$	6.40 ± 0.03	5.98 ± 0.03
$H_2L^{6-} \rightleftharpoons HL^{7-} + 7H^+$	6.57 ± 0.04	6.08 ± 0.02
$HL^{7-} \rightleftharpoons L^{8-} + 8H^+$	6.81 ± 0.03	7.08 ± 0.03

Из таблиц 5-7 видно, что кислотно-основные свойства трех изомеров TC[4]R в мицеллярных растворах Brij35 довольно близки между собой. Между тем, различное пространственное расположение заместителей может сильно повлиять на способность соединений TC[4]R к связыванию ионов парамагнитного зонда. Это подтвердилось анализом данных метода ЯМ-релаксации.

Состояние ионов парамагнитных зондов в водных растворах TC[4]R.

Водные растворы парамагнитного зонда в присутствии различных изомеров TC[4]R в области pH 5-9 имели достаточно высокие значения спин-решеточной релаксационной эффективности. Укорочение времен релаксации протонов как в случае Gd(III) (для TC[4]Ac (конус) R_1 растет до $29000 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$), так и Mn(II) (для TC[4]Ac (конус) рост R_1 до $57000 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) можно объяснить ассоциированным характером образующихся соединений по аналогии с рассмотренными выше RC[n]S. Однако водные растворы TC[4]R были нестабильны (в кислой среде со временем выпадали осадки), что приводило к плохой воспроизводимости измеряемых времен релаксации. Поэтому дальнейшие эксперименты и количественное описание комплексообразования проводили только в присутствии НПАВ Brij35.

Система Gd(III)-Brij35-TC[4]R (конус). Было установлено, что концентрации 10 mM Brij35 достаточно для получения прозрачных, стабильных во времени растворов комплексов гадолиния с TC[4]R (конус). При этом происходит рост релаксивности с выходом на плато. Даже небольшие добавки TC[4]R (конус) к водному раствору Gd(III) в присутствии Brij35 приводили к резкому укорочению времен протонной релаксации (рис. 7).

При этом предельные значения релаксивности для TC[4]Ac и TC[4]Gly совпадали ($60000 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$), а переход к TC[4]IDA приводил к еще более высоким значениям R_1 ($70000 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$). Причиной более чем четырёхкратного роста релаксационной эффективности по сравнению с КРЭ аква-иона в данном случае можно считать связывание ионов Gd(III) с тиакаликсареном в составе агрегата с НПАВ.

Из рис 8 видно, что увеличение числа донорных групп в координирующих заместителях TC[4]R ведет к расширению области существования высокорелаксивных комплексов в ряду TC[4]Ac-TC[4]Gly-TC[4]IDA. В кислой среде комплексы не образуются вследствие протонирования карбоксильных групп лигандов, и значения релаксивности соответствуют КРЭ свободных акваионов Gd(III) (КРЭ₁ $14000 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$). Резкий спад релаксационной эффективности в щелочной среде обусловлен гидролитическими процессами.

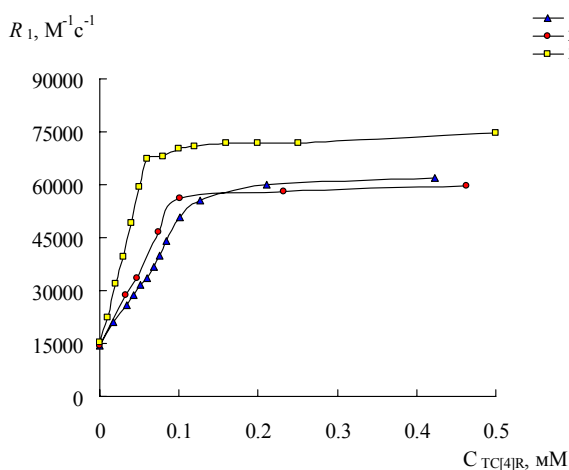


Рис. 7. Зависимость спин-решеточной релаксивности системы Gd(III)- Brij35 от концентрации TC[4]R (*конус*), где R-Ас (1), Gly (2), IDA (3). $C_{Gd(III)}$ 0.1 mM, C_{Brij35} 10 mM.

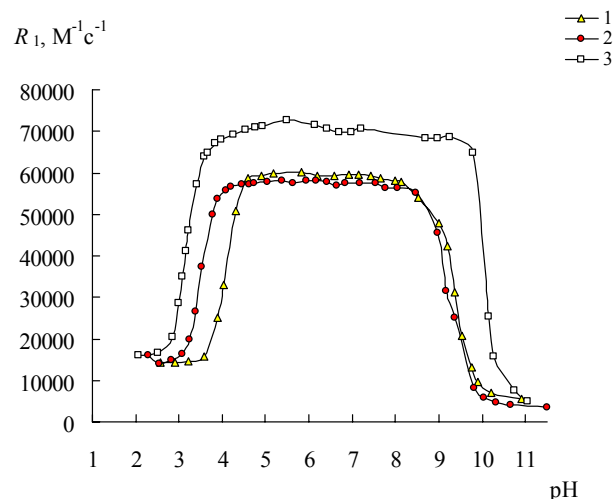


Рис. 8. Зависимость спин-решеточной релаксивности от pH среды системы Gd(III)-TC[4]R (*конус*)-Brij35, где R-Ас (1), Gly (2), IDA (3). $C_{Gd(III)}$ 0.1 mM, C_{Brij35} 10 mM, $C_{TC[4]R}$ 0.25 mM.

Система Gd(III)-Brij35-TC[4]R (*частичный конус*). В случае изомера TC[4]Gly *частичный конус* наблюдали аналогичное влияние ПАВ. Опалесценции в растворах из-за выпадения осадков металлокомплексов с изомерами TC[4]Ac и TC[4]IDA *частичный конус* удавалось избежать, лишь создавая значительный избыток ПАВ (50 mM). Интересно отметить, что только в случае TC[4]Ac увеличение концентрации ПАВ приводило к росту релаксивности до величин, близких к теоретически предельным ($R_1 = 120000 M^{-1}s^{-1}$), полученным из теории Соломона-Бломбергена-Моргана.

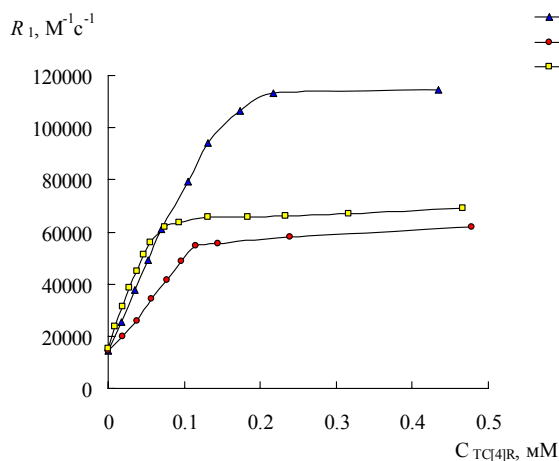


Рис. 9. Зависимость спин-решеточной релаксивности системы Gd(III)- Brij35 от концентрации TC[4]R (*частичный конус*), где R-Ас (1), Gly (2), IDA (3). $C_{Gd(III)}$ 0.1 mM, C_{Brij35} 10 (2), 50 (1,3) mM.

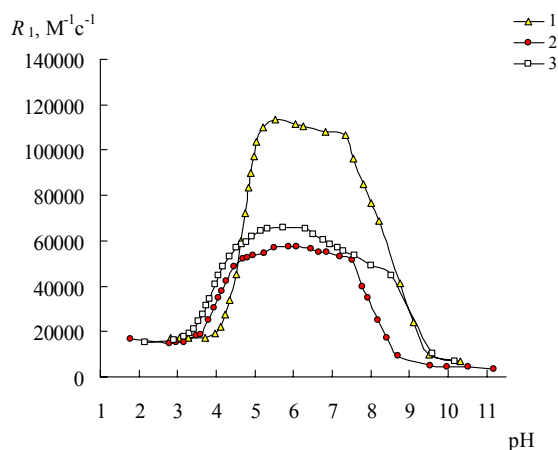


Рис. 10. Зависимость спин-решеточной релаксивности от pH среды системы Gd(III)-TC[4]R (*конус*)-Brij35, где R-Ас (1), Gly (2), IDA (3). $C_{Gd(III)}$ 0.1 mM, C_{Brij35} 10 (2), 50 (1,3) mM.

Система Gd(III)-Brij35-TC[4]R (*1,3-альтернат*). В сравнении с другими изомерами в аналогичных условиях растворы гадолиния(III) с изомером TC[4]R *1,3-альтернат* имели относительно невысокую релаксивность (рис. 11), и опалес-

цировали даже при концентрации НПАВ 10-20 мМ. Комплексы существовали в более узкой области рН (рис. 12) и, по сравнению с другими изомерами, рост релаксивности наблюдался при гораздо более высоком содержании лиганда в растворе. Исходя из нашего интереса к высокорелаксивным металлокомплексам, был сделан вывод о малой перспективности изомеров *1,3-альтернат* TC[4]R как лигандов для создания КА.

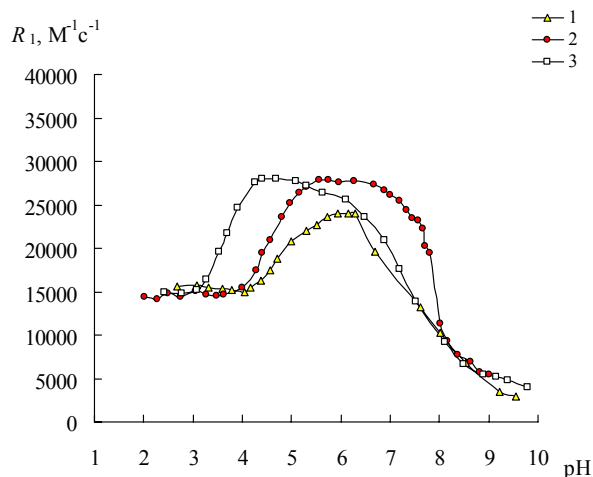


Рис. 11. Зависимость спин-решеточной релаксивности от рН среды системы Gd(III)-TC[4]R (*1,3-альтернат*) – Brij35, где R-Ac (1), Gly (2), IDA (3). $C_{Gd(III)}$ 0.1 мМ, C_{Brij35} 10 (1,2), 2 мМ (3), $C_{TC[4]R}$ 0.25 мМ.

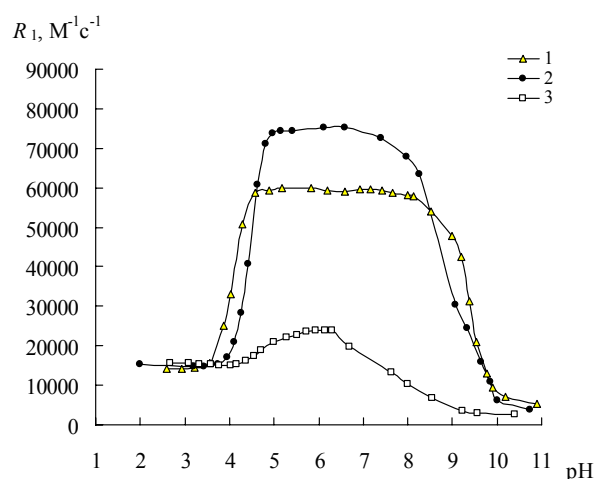


Рис. 12. Изменение релаксивности в зависимости от рН среды мицеллярных растворов изомеров TC[4]Ac: конус (1), частичный конус (2), *1,3-альтернат* (3) $C_{Gd(III)}$ 0.1 мМ, $C_{TC[4]Ac}$ 0.25 мМ, C_{Brij35} 10 мМ.

Устойчивость комплексов в водных растворах ПАВ определяли путем компьютерного моделирования экспериментальных релаксационных кривых и данных рН-метрического титрования. Комплексный анализ полученных данных показал, что в кислой и нейтральной средах ионы Gd(III) последовательно образуют два высокорелаксивных комплекса эквимольного состава с три- и тетраанионами лигандов TC[4]Ac (TC[4]Gly).

Таблица 8. Значения кажущихся констант устойчивости $\lg\beta^{\pm\delta}$ и величины $KPЭ$ комплексов Gd(III) с TC[4]Ac в водном растворе Brij35.

Комплексная форма	$\lg\beta^*$ (конус)	$KPЭ_1$, $M^{-1}s^{-1}$	$\lg\beta^*$ (частичный конус)	$KPЭ_1$, $M^{-1}s^{-1}$
$[GdHL]^0$	8.5 ± 0.1	60000	6.8 ± 0.1	110000
$[GdL]^-$	10.1 ± 0.1	60000	7.8 ± 0.1	110000

Как видно из таблиц 8-10, изомеры *конус* тиакаликсаренов образуют несколько более прочные комплексы с Gd(III), по сравнению с изомерами *частичный конус*.

Таблица 9. Значения кажущихся констант устойчивости $\lg\beta^{app\pm\delta}$ и величины $KPЭ$ комплексов Gd(III) с TC[4]Gly в водном растворе Brij35.

Комплексная форма	$\lg\beta^{app}$ (конус)	$KPЭ_1$, $M^{-1}s^{-1}$	$\lg\beta^{app}$ (частичный конус)	$KPЭ_1$, $M^{-1}s^{-1}$
$[GdHL]^0$	8.4 ± 0.1	58000	7.0 ± 0.1	55000
$[GdL]^-$	8.6 ± 0.1	58000	7.1 ± 0.1	60000

Для количественного описания систем Gd(III)-TC[4]IDA необходимо было учесть следующие равновесия реакций:



Значения кажущихся констант равновесий (7-9) ($\lg K^{app}$), устойчивости ($\lg \beta^*$) и $KPЭ$ образующихся комплексов гадолиния(III) представлены в таблице 10.

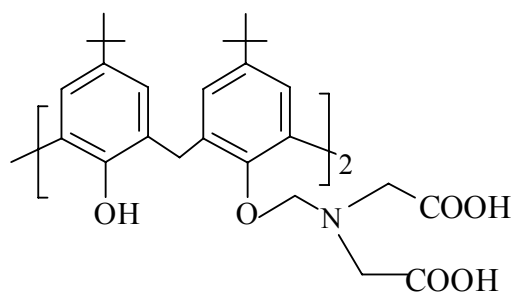
Таблица 10. Величины кажущихся констант равновесий ($\lg K^{app} \pm \delta$) и устойчивости $\lg \beta^{app}$ комплексов в системах Gd(III)-TC[4]IDA (*конус*)-Brij35.

Равновесие	<i>конус</i>			<i>частичный конус</i>		
	$\lg K^{app}$	$\lg \beta^{app}$	$KPЭ_1, \text{M}^{-1}\text{c}^{-1}$	$\lg K^{app}$	$\lg \beta^{app}$	$KPЭ_1, \text{M}^{-1}\text{c}^{-1}$
(2)	-5.58±0.07	6.3	66720	-6.01±0.04	4.2	65880
(3)	-9.10±0.10	8.6	70000	-10.12±0.08	5.3	65980
(4)	-15.20±0.10	8.5	70000	-14.90±0.10	5.8	65980

Меньшая прочность каликсареновых металлокомплексов с участием изомера *частичный конус* (по сравнению с изомером *конус*) была подтверждена экспериментами с участием нитрилотриуксусной (H_3NTA) и иминодиуксусной (H_2IDA) кислот в роли конкурирующих лигандов за связывание с парамагнитным зондом.

Система Gd(III)-C[4](IDA)₂. Для проверки возможности образования высоко-релаксативных комплексов каликс[4]аренами, не имеющими в своем составе сульфидных мостиков, были проведены эксперименты с C[4](IDA)₂ (изомер *конус*).

Высокие значения релаксационной эффективности в системе Gd(III)-C[4](IDA)₂ (pH 5-8.5) наблюдались как в воде (R_2 70000 $\text{M}^{-1}\text{c}^{-1}$), так и в присутствии НПАВ (R_2 40000 $\text{M}^{-1}\text{c}^{-1}$). С помощью конкурентной реакции с H_3NTA было обнаружено, что сила связывания парамагнитного зонда с каликсареном существенно ослабевает в присутствии Brij35. Причиной можно считать переход каликсаренов от самоагрегированного в молекулярно-диспергированное с помощью дифильных молекул НПАВ состояние.



C[4](IDA)₂

Система Mn(II)-TC[4]R. Было обнаружено, что из ряда изученных тиакаликсаренов металлокомплексы с самыми высокими значениями релаксационной эффективности образуют тетраацетатные производные изомера *конус* (рис. 13, 14).

В случае изомеров *1,3-альтернат* значения релаксационной эффективности систем Mn(II)-TC[4]R-Brij35 были близки к величинам $KPЭ$ акваиона Mn(II).

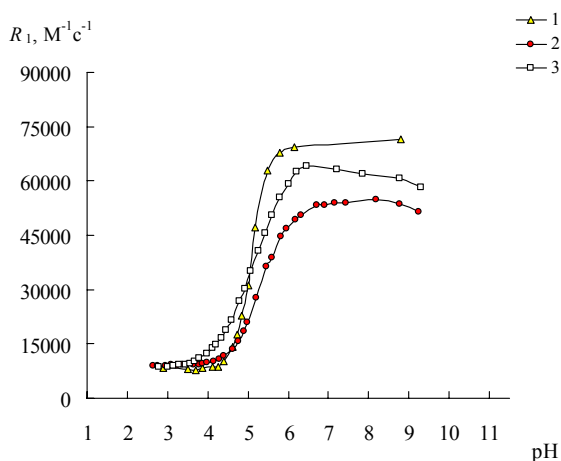


Рис. 13. Зависимость спин-решеточной релаксивности от pH среды системы Mn(II)-TC[4]R (*конус*)-Brij35, где R-Ac (1), Gly (2), IDA (3). $C_{\text{Mn(II)}}$ 0.2 мМ, C_{Brij35} 10 (1,2), 50 (3) мМ.

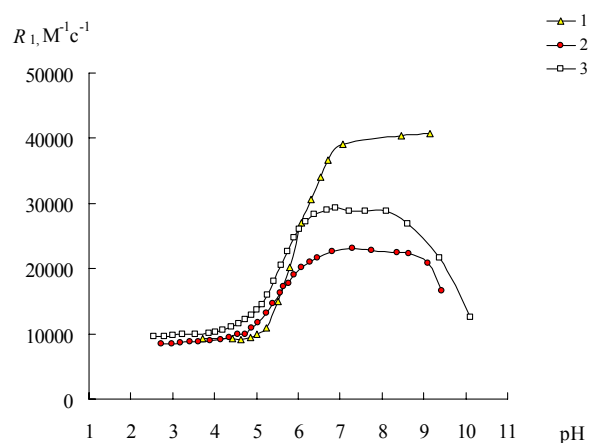


Рис. 14. Зависимость спин-решеточной релаксивности от pH среды системы Mn(II)-TC[4]R (*частичный конус*)-Brij35, где R-Ac (1), Gly (2), IDA (3). $C_{\text{Mn(II)}}$ 0.2 мМ, C_{Brij35} 10 (2), 50 (1,3) мМ.

В математическом моделировании для описания систем Mn(II)-Brij35-TC[4]R (R-Ac, Gly) использовали следующие уравнения реакций комплексообразования:



В случае TC[4]IDA необходимо было учесть ряд комплексных форм эквивалентного состава с различной степенью протонирования лиганда:



Значения кажущихся констант равновесия образования ($\lg K^{app} \pm \delta$), устойчивости ($\lg \beta^{app}$) и величины КРЭ найденных металлокомплексов представлены в таблицах 11-14.

Таблица 11. Величины кажущихся констант равновесия $\lg K^{app} \pm \delta$, устойчивости $\lg \beta^{app}$ и КРЭ комплексов Mn(II) с TC[4]Ac (*конус*) в мицеллярных растворах Brij35.

Равновесие	$\lg K^{app}$	$KPЭ_1, \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$KPЭ_2, \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$\lg \beta^{app}$
<i>конус</i>				
(5)	-6.70 ± 0.10	65000	96000	3.8
(6)	-11.40 ± 0.10	70000	97000	5.5
(7)	-16.00 ± 0.07	70000	97000	7.5
<i>частичный конус</i>				
(6)	-11.74 ± 0.07	45000	65000	5.2
(7)	-17.90 ± 0.10	48000	66000	5.5

Таблица 12. Величины кажущихся констант равновесия $\lg K^{app} \pm \delta$, устойчивости $\lg \beta^{app}$ и $KPЭ$ комплексов Mn(II) с TC[4]Gly в мицеллярных растворах Brij35.

Равновесие	$\lg K^{app}$	$KPЭ_1, M^{-1}c^{-1}$	$KPЭ_2, M^{-1}c^{-1}$	$\lg \beta^{app}$
<i>конус</i>				
(5)	-6.13±0.03	49780	92540	3.1
(6)	-10.72±0.03	60930	90860	4.4
(7)	-16.52±0.03	60260	88710	5.2
<i>частичный конус</i>				
(5)	-6.06±0.02	23340	56720	3.3
(6)	-11.50±0.06	31410	63600	3.5
(7)	-16.90±0.02	30510	59780	4.2

Таблица 13. Величины кажущихся констант равновесия $\lg K \pm \delta$ комплексов Mn(II) с TC[4]IDA (*конус*) в водных растворах Brij35.

Равновесие	$\lg K^{app}$	$KPЭ_1, M^{-1}c^{-1}$	$KPЭ_2, M^{-1}c^{-1}$	$\lg \beta$
(8)	-4.65±0.03	60000	85000	2.6
(9)	-8.59±0.02	65000	90000	3.3
(10)	-13.40±0.03	65000	90000	4.3
(11)	-18.64±0.04	65000	90000	5.1
(12)	-24.69±0.10	65000	90000	5.4
(13)	-31.05±0.07	65000	90000	5.6
(14)	-36.61±0.10	65000	90000	6.9

Как видно, переход от изомера *конус* к изомеру *частичный конус* в TC[4]R привел к понижению устойчивости и $KPЭ$ металлокомплексов. Отметим, что понижение заряда парамагнитного зонда привело к меньшей прочности металлокомплексов TC[4]R с ионами Mn(II) по сравнению с ионами Gd(III).

Таблица 14. Величины кажущихся констант равновесия $\lg K^{app} \pm \delta$ комплексов Mn(II) с TC[4]IDA (*частичный конус*) в водных растворах Brij35.

Равновесие	$\lg K^{app}$	$KPЭ_1, M^{-1}c^{-1}$	$KPЭ_2, M^{-1}c^{-1}$	$\lg \beta$
(8)	-3.71±0.2	25000	54000	2.1
(9)	-7.59±0.06	30000	55630	2.6
(10)	-12.13±0.08	30000	55630	3.3
(11)	-17.38±0.07	30000	55630	3.4
(12)	-22.56±0.06	30000	55630	4.2
(13)	-28.17±0.09	30000	55630	4.6
(14)	-33.68±0.05	30000	55630	6.2

Парамагнитный зонд-TC[4]R-комплексон. Исследование взаимодействий зонд - каликсарен - комплексон представляло дополнительный интерес, поскольку позволяло моделировать поведение каликсареновых металлокомплексов в живых системах, где в большом количестве присутствуют потенциальные конкурирующие лиганды (например, аминокислотные фрагменты белков).

Уже небольшие добавки H_3NTA (0.15 мМ) к водному раствору TC[4]R, содержащему Brij-35, в случае как Gd(III), так и Mn(II) приводили к изменению хода релаксивности от pH среды вследствие образования соответствующих комплексонатов, имеющих невысокие значения $KPЭ$. Образование тройных комплексов не

было зафиксировано. Таким образом, устойчивость парамагнитных металлокомплексов TC[4]R (даже с участием изомеров *конус*) оказалась недостаточно высокой для конкуренции с комплексонами.

Влияние солей на систему парамагнитный зонд- TC[4]R (конус)-Brij35.

Проверка возможности существования высокорелаксивных каликсареновых металлокомплексов в растворах солей (включая NaCl, KCl, CaCl₂, MgCl₂), моделирующих биологическую среду живых организмов, показала, что комплексы Gd(III) обладают большей устойчивостью к присутствию катионов биометаллов в физиологической области pH по сравнению с соединениями Mn(II). Наименее склонными к воздействию солей (в том числе двухзарядным ионам Ca²⁺, Mg²⁺) оказались комплексы Gd(III) с изомером *частичный конус* каликсарена TC[4]Gly.

В **Заключении** изложены выявленные закономерности и особенности взаимодействий в изученных системах парамагнитный зонд - дифильный (тия)каликс[n]арен.

ВЫВОДЫ

1. Методами ЯМ-релаксации, УФ-спектроскопии и математического моделирования обнаружено взаимодействие ионов Gd(III) и Mn(II) с дифильными лигандами на платформе каликс[n]- и тиакаликс[4]аренов в воде и растворах неионных ПАВ. Впервые показано, что связывание ионов Gd(III) и Mn(II) с алкилированными производными сульфатокаликс[n]аренов RC[n]S (n=4,6,8) в водных растворах значительно укорачивает времена протонной релаксации в широкой области pH. Увеличение как длины, так и числа алкильных заместителей приводит к более высоким значениям релаксивности из-за более эффективного агрегирования RC[n]S, связанных с ионами парамагнитного зонда.
2. В растворах RC[n]S, содержащих ионы Gd(III) и Mn(II), при добавлении неионных ПАВ сохраняется высокая релаксационная эффективность вследствие взаимодействия ионов зондов со смешанными агрегатами ПАВ-каликсарен. При этом область существования высокорелаксивных ассоциатов несколько сужается, а прочность связывания катиона металла с DC[n]S ослабевает.
3. Ионы Gd(III) образуют более прочные (по сравнению с ионами Mn(II)) ассоциаты с DC[n]S, высокая релаксивность которых сохраняется в присутствии азотсодержащих органических субстратов (включая биологически важные соединения). Неорганические и диаммонийные катионы вытесняют ионы Gd(III) и Mn(II) из состава ассоциатов с DC[n]S в воду.
4. Установлено, что функционализированные *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арены TC[4]R (R – Ac, Gly, IDA), которые содержат на нижнем ободе не менее трех карбоксильных заместителей, направленных в одну сторону (изомеры *конус* и *частичный конус*), способны к образованию в воде комплексов Gd(III) и Mn(II) с высокими значениями $KPЭ_{1,2}$. Добавки НПАВ увеличивают стабильность прозрачных растворов с TC[4]R во времени и позволяют сохранять высокие значения $KPЭ_{1,2}$ в широком диапазоне pH.
5. В ряду изомеров TC[4]R *конус* – *частичный конус* – *1,3-альтернат* наблюдается ослабление прочности связывания с парамагнитным зондом с одновременным сужением области pH существования металлокомплексов. Уве-

личение числа донорных групп в заместителях в ряду $R = \text{Ac}, \text{Gly}, \text{IDA}$ не приводит к повышению устойчивости их комплексов с ионами Gd(III) и Mn(II) . Добавки неорганических солей (включая $\text{NaCl}, \text{KCl}, \text{CaCl}_2$) в растворах НПАВ в меньшей степени влияют на стабильность комплексов TC[4]R (*конус*) с ионами Gd(III) по сравнению с ионами Mn(II) .

6. Комплексы ионов Gd(III) и Mn(II) с изомерами *конус* и *частичный конус* тиакаликс[4]аренов TC[4]R , характеризующиеся высокими значениями $KPЭ$ в физиологической области рН, являются моделями перспективных контрастных агентов нового поколения для магнитно-резонансной томографии.

Основное содержание диссертации изложено в публикациях:

1. Зиятдинова А.Б. Магнитно-релаксационное исследование состояния и рецепторных свойств ассоциатов Gd(III) с додецильными производными сульфонатакаликс[n]аренов / А.Б. Зиятдинова, Р.Р. Амиров, И.С. Антипин, С.Е. Соловьева // Ученые записки Казанского государственного университета. Серия Естественные науки. - 2008. - Т. 150, N 1. - С. 56-68.
2. Зиятдинова А.Б. Состояние ароматических субстратов в ультрамикрорегетерогенных средах / А.Б. Зиятдинова, Р.Р. Заиров // Итоговая научно-образов. конф. студентов Казан. гос. ун-та 2005 г. - Сб. статей. - Казань: Казан. гос. ун-т, 2005. - С. 60-62.
3. Зиятдинова А.Б. Перспективы использования комплексов гадолиния(III) с производными *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена в магнитно-резонансной томографии / А.Б. Зиятдинова, Р.Р. Амиров, И.И. Стойков, И.С. Антипин, А.Ю. Жуков // 4-ая Зимняя молодежная школа-конференция "Магнитный резонанс и его приложения" (3-7.12.2007, С.-Петербург). - Матер. конф. - СПб: Изд-во СПбГУ, 2007. - С. 61-63.
4. Заявка на патент РФ N 2008142157, МПК⁸ А 61 К 49/06. Высокорелаксационные комплексы гадолиния / Р.Р. Амиров, А.Б. Зиятдинова, З.А. Сапрыкова, И.С. Антипин, И.И. Стойков, А.Ю. Жуков (РФ). - Заяв. 23.10.2008.
5. Зиятдинова А.Б. Состояние и рецепторные свойства некоторых гексасульфонатных калекс[6]аренов в водных растворах поверхностно-активных веществ и β -циклодекстрина / А.Б. Зиятдинова, С.Е. Соловьева, Р.Р. Амиров, И.С. Антипин // VI Научн. конф. молод. уч., асп. и студ. НОЦ КГУ «Матер. и технолог. XXI века» (28.04.2006 г., Казань). - Тез. докл. - Казань. - 2006. - С. 45.
6. Ziyatdinova A.B. Gd(III) -associates with amphiphilic sulfonated calix[6]arenes as models of contrast agents for magnetic resonance imaging / A.B. Ziyatdinova, R.R. Amirov, I.I. Karsanova, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // IV Intern. Symp. "Design & Synth. Supramol. Architect." (13.05-17.05.2006, Russia, Kazan). Abstr. - Kazan, 2006. - P. 57.
7. Зиятдинова А.Б. Комплексообразование гексасульфонатных калекс[6]аренов с Gd^{3+} в организованных средах / А.Б. Зиятдинова, С.Е. Соловьева, Р.Р. Амиров, И.С. Антипин // Всероссийский симпозиум "Эффекты среды и процессы комплексообразования в растворах" (29.05-02.06.2006, Красноярск). - Тез. докл. - Красноярск: РИЦ СибГТУ, 2006. - С. 14-15.
8. Amirov R.R. NMR-paramagnetic probing in aqueous solutions of amphiphilic macrocycles: gadolinium complexes as models of contrast agents for MRI / R.R. Amirov, A.B. Ziyatdinova, Z.A. Saprykova // Intern. Symp. & Summer School in S.-Petersburg "Nucl. Magn. Reson. in Condensed Matter" (06-13 July 2006, S.-Petersburg, Petrodvorets, Russia). Book of Abstracts. S.-Pb. 2006. - P. 51.
9. Mirsaizyanova S.A. Formation of iron(III), gadolinium(III), copper(II) and manganese(II) complexes with aromatic ligands in organized systems based on surfactant solutions / S.A. Mirsaizyanova, R.R. Amirov, Z.A. Saprykova, A.B. Ziyatdinova, A.A. Petrova // X Intern. Conf. "Probl. solvation complex formation in solutions" (1-6.07.2006, Suzdal, Russia). Abstr. -V. 1. - Suzdal, 2006. - P. 3/S-345.

10. Зиятдинова А.Б. Супрамолекулярные ассоциаты гадолиния(III) с додецильными производными сульфонатных каликсаренов: состояние и рецепторные свойства в водных растворах / А.Б. Зиятдинова, А.В. Кононова, Е.А. Бурилова // VII Научн. конф. молод. уч., асп. и студ. НОЦ КГУ «Матер. и технолог. XXI века» (26-27.04.2007 г., Казань). - Тез. докл. – Казань, 2007.- С. 52.
11. Amirov R.R. The specific recognition of substrates using sulfonato metacyclophanes modified with Gd(III) ions / R.R. Amirov, A.B. Ziyatdinova, Z.T. McMillan, I.S. Antipin, S.E. Solovieva // XI Intern. Seminar on Inclusion Compounds (ISIC-11) (10-15.06.2007, Kyiv, Ukraine). Abstracts. – Kyiv, 2007. - P. 166.
12. Зиятдинова А.Б. Ассоциаты Gd(III) с сульфонатными каликс[*n*]аренами как модели контрастных агентов для МР-томографии // XIV Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2007»: Химия. Цикл «Науки о живом». (11-14.04.2007, Москва). – Тез. докладов. - Москва, 2007. - С. 503-504.
13. Ziyatdinova A.B. NMR-paramagnetic probing as a unique method for investigation of supramolecular assemblies on the base of amphiphilic calixarenes / A.B. Ziyatdinova, R.R. Amirov, Z.A. Saprykova, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // Intern. Symp. & Summer School in S.- Petersburg “Nucl. Magn. Reson. in Condensed Matter” (9-13 July 2007, S.-Petersburg, Petrodvorets, Russia). Book of Abstracts. S.-Pb. 2007. – P. 135.
14. Зиятдинова А.Б. Каликсарены с иминодиацетатными заместителями как лиганды для гадолиния(III) / А.Б. Зиятдинова, С.Е. Соловьева, Р.Р. Амиров, И.С. Антипин // XXIII Междунар. Чугаевск. конф. по координац. химии (4-7.09.2007, Одесса, Украина).- Тез. докл.: Одесса, 2007. - С. 420.
15. Зиятдинова А.Б. Комплексы Gd(III) и Mn(II) на основе дифильных каликс[4]аренов для магнитной резонансной томографии / А.Б. Зиятдинова, Е.А. Бурилова, А.В. Кононова // XV Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов»: Химия. Цикл «Науки о живом». (8-11.04.2008, Москва). – Тезисы докладов - Москва, 2008. - С. 274-275.
16. Ziyatdinova A.B. New Gd(III) and Mn(II) complexes with high relaxivity for MRI / A.B. Ziyatdinova, E.A. Burilova, A.V. Kononova, R.R. Amirov, I.I. Stoikov, I.S. Antipin, R.R. Sitdikov // Euromar magnetic resonance conference (6-11-July 2008, St. Petersburg, Russia) – P.87.
17. Бурилова Е.А. Карбоксилатные производные *n*-трет-бутилтиакаликс[6]ареновой кислоты – потенциальные лиганды для магнитно-резонансной томографии / Е.А. Бурилова, А.Б. Зиятдинова, Р.Р. Амиров, А.Ю. Жуков, И.С. Антипин // VIII Научн. конф. молод. уч., асп. и студ. НОЦ КГУ «Матер. и технолог. XXI века» (28-29.10.2008 г., Казань). Тез. докл. - Казань, 2008. С. 38.
18. Кононова А.В. Новые комплексы Mn(II) в наноразмерных агрегатах ПАВ как модели контрастных МРТ-агентов / А.В. Кононова, А.Б. Зиятдинова, Р.Р. Амиров, Р.Р. Ситдилов, И.И. Стойков // VIII Научн. конф. молод. уч., асп. и студ. НОЦ КГУ «Матер. и технолог. XXI века» (28-29.10.2008 г., Казань). Тез. докл. - Казань, 2008. С. 45.
19. Зиятдинова А.Б. Сравнительный анализ влияния природы парамагнитного зонда на релаксивность каликсареновых металлокомплексов для МРТ / А.Б. Зиятдинова, Е.А. Бурилова, А.В. Кононова, Р.Р. Амиров, А.Ю. Жуков, Р.Р. Ситдилов, И.И. Стойков // 5-ая Зимняя молодежная школа-конференция "Магнитный резонанс и его приложения" (1-5.12.2008, С.-Петербург). - Матер. конф. - СПб: Изд-во СПбГУ, 2008. - С. 129-130.